

REC'D 15 NOV 2000

WIPO PCT

20.09.00

日本国特許庁

PATENT OFFICE  
JAPANESE GOVERNMENT

JP00/6397

10/088425

EKU

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日

Date of Application:

1999年11月19日

出願番号

Application Number:

平成11年特許願第330103号

出願人

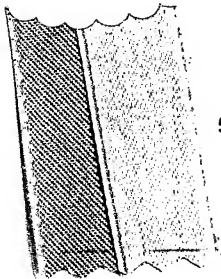
Applicant(s):

日本曹達株式会社  
茨城化成株式会社

# PRIORITY DOCUMENT

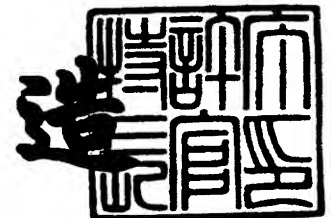
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2000年10月27日



特許庁長官  
Commissioner,  
Patent Office

及川耕造



出証番号 出証特2000-3087665

【書類名】 特許願  
 【整理番号】 99KK1  
 【あて先】 特許庁長官殿  
 【国際特許分類】 C07D233/90  
 【発明者】

---

【住所又は居所】 東京都千代田区大手町2丁目2番1号 日本曹達株式会

社内

【氏名】 長崎 文彦

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県北茨城市磯原町磯原1309-2 茨城化成株式  
 会社内

【氏名】 柴崎 洋明

【特許出願人】

【識別番号】 000004307

【氏名又は名称】 日本曹達株式会社

【特許出願人】

【識別番号】 999999999

【氏名又は名称】 茨城化成株式会社

【代理人】

【識別番号】 100096482

【弁理士】

【氏名又は名称】 東海 裕作

【選任した代理人】

【識別番号】 100113860

【弁理士】

【氏名又は名称】 松橋 泰典

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 005256

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9906184

【プルーフの要否】 要

---

【書類名】明細書

【発明の名称】 1H-4 (5) -アミノイミダゾール-5 (4) -カルボキサミドの製造方法

【特許請求の範囲】

【請求項1】 N-(2-アミノ-1, 2-ジシアノビニル) ホルムアミジン  
を、塩基性水溶液中で環化、加水分解を行うことを特徴とする 1H-4 (5) -  
アミノイミダゾール-5 (4) -カルボキサミドの製造方法。

【請求項2】 塩基性化合物が、水酸化ナトリウム又は水酸化カリウムであることを特徴とする請求項1に記載の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、医薬の中間体として有用な 1H-4 (5) -アミノイミダゾール-5 (4) -カルボキサミドの簡便で効率のよい製造方法に関する。

【0002】

【従来の技術】

1H-4 (5) -アミノイミダゾール-5 (4) -カルボキサミド (以下AICAと略す) 及びその塩酸塩は医薬の有用な中間体であり、例えば抗がん剤ダカルバジン (dacarbazine) 及びテモゾロミド (temozoromide)、肝臓保護薬ウラザミド (urazamide) の原料として知られている。

【0003】

その合成方法としては、例えば、4-ニトロイミダゾール-5-カルボキサミドを接触還元する方法、フェニルアゾマロンアミジンを蟻酸中で還元閉環する方法、 $\alpha$ -アミノ- $\alpha$ -シアノアセトアミドを原料とする方法、プリン核を有する化合物を分解する方法があるが原料的、操作的に工業的には不満足なものである。

また、工業原料として利用しうるジアミノマレオニトリル (本文中以下DAMNと略す) から4, 5-ジシアノイミダゾールを合成 (特公昭46-4373) し、水和反応 (特公昭41-21026) して 1H-4 (5) -シアノイミダゾール

ル-5 (4) -カルボキサミドを合成、ホフマン転移反応を用いて 1H-4 (5) -アミノイミダゾール-5 (4) -カルボニトリル (本文中以下 A I C N と略す) に変換 (特公昭 46-10889) した後、水和反応で A I C A を合成する方法があるがホフマン転移反応の収率が低く工程数も多く、目的物の収率が低い問題がある。

【0004】

更に、B. L. Booth 等 (J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1990, 1705) は、N-(2-アミノ-1, 2-ジシアノビニル) ホルムアミジン (本文中以下 AMD と略す) を閉環して A I C N を合成しているが A I C A は得ていない。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】

以上述べたように、AMD から A I C A の様なイミダゾール体を合成した例は報告されていない。

本発明は、A I C A を効率よく製造する新規な製造方法である。

【0006】

【課題を解決するための手段】

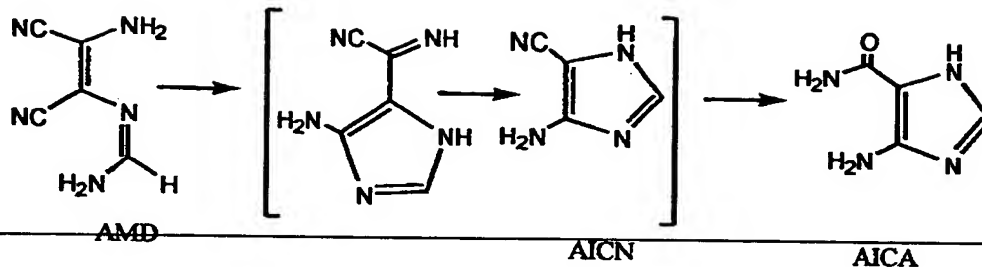
本発明は、AMD を塩基性水溶液中で環化、加水分解して、A I C A を製造する方法である。

【0007】

即ち、本発明は、AMD を塩基性水溶液中で環化、加水分解を行うことを特徴とする A I C A の製造方法であり、更に、塩基性水溶液が、水酸化ナトリウム又は水酸化カリウムの水溶液であることを特徴とする A I C A の製造方法である。

本発明の反応式を参考のために示すと次の通りである。

【化 1】



【0008】

### 【発明の実施の形態】

AMDの環化反応及び加水分解反応は、AMD 1モルあたり、0.5～101の水を加え、1～10当量、好ましくは2～8当量の塩基性化合物を用いて、1～48時間反応行う。AMDは、塩の状態、例えば塩酸塩の状態で反応系に添加することもできる。反応温度は、反応時間とも関係するが、室温～還流温度の範囲で行われる。この場合、用いる塩基の濃度を低くし、反応時間を短くし、反応温度を低く選択すると、反応が十分完結しないで、AICAの前駆体であるAICNが多量に生成する場合がある。反応完了後、水溶液を室温まで冷却し、溶媒で抽出するか反応液を中和した後に水を留去して溶媒で抽出して、十分な純度のAICAを得ることができる。反応完結後、室温まで冷却しpHを7に調整を行う前、活性炭等を用いて後処理すると、得られる結晶の純度を向上させ、又は着色を防止ができる。

【0009】

本発明に使用される、塩基性水溶液は、塩基性を呈する化合物の水溶液であれば特に制限されず、具体的には水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウム、水酸化アルミニウム等のアルカリ金属、又はアルカリ土類金属水酸化物、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、炭酸マグネシウム等の炭酸塩等の水溶液を例示することができるが、特に水酸化ナトリウム、水酸化カリウムの水溶液が好ましい。

塩基性水溶液の量は用いられるAMDの量に対して当量を超えているのが望ましく、当量以下であると毒性ガスが発生する場合があります、溶媒として用いる場合

は大過剰用いる。反応は通常 0℃～200℃の範囲で行われ、特に室温から還流温度の範囲で行うのが好ましい。

## 【0010】

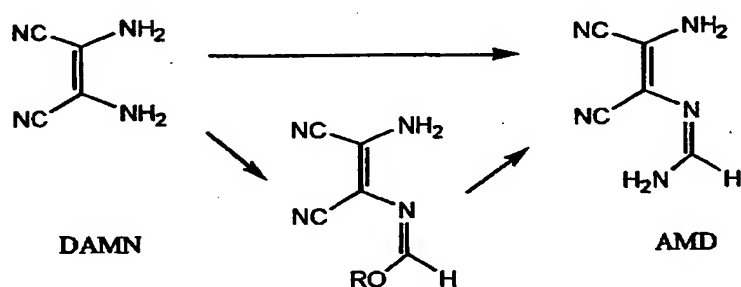
多くの場合、反応生成物は系中に溶解しており、溶媒で抽出するか反応液を中和した後に水を留去して溶媒で抽出して AICA が得られる。必要に応じて、これを非水溶媒に溶解し塩酸ガス或いは濃塩酸を加えれば AICA の塩酸塩が析出し濾過によりこの塩酸塩を単離する事ができる。

生成する AICA の塩は、用いる酸で一義的に決まるが、塩を中和後、別の酸を加え、また直接塩交換を行い様々の塩を合成することができる。AICA は、結晶として得られた塩を中和することによっても得ることができる。

## 【0011】

一方、原料化合物として本発明に用いられる AMD は、公知の方法で、DAMN から容易に合成することができる。例えば DAMN とホルムアミジン酢酸塩との反応による方法、DAMN とオルト蟻酸エステルから合成される N-(2-アミノ-1,2-ジシアノビニル)ホルムイミデートとアンモニアとの反応による方法がある (J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1990, 1705)。

## 【化 2】



## 【0012】

以下、実施例により本発明を詳細に説明するが、本発明の範囲は実施例に限定されるものではない。

## 【0013】

## 【実施例】

## 実施例1 (ADMからAICAの合成)

AMD 8.0 g に水 50 ml と 25% NaOH 水溶液 43.0 g を加え、2時間還流下反応した。この水溶液を室温下まで冷却し、35%塩酸を加えてpHを7に調製した。反応液を減圧下で濃縮乾固した後エタノールを加え不溶物の食塩を濾別した。濾液を活性炭処理後濃縮し、AICAのエタノール溶液を得た。これに35%塩酸を加えてpHを3以下にして10℃以下まで冷却しここで生成した結晶を濾別した。この結晶を乾燥して8.1 gのAICA塩酸塩を得た。(収率84%)

融点: 250~252℃ (分解)

【0014】

## 参考例1 (DAMNから原料AMDの合成)

ジオキサン 300 ml に DAMN 20.0 g、オルト蟻酸トリエチル 30.2 g を加え、還流温度で90分間加熱した。蒸留により、ジオキサンとエタノールの混合物を230 ml 留出させた後、反応液を室温まで冷却しn-ヘキサン 200 ml を加えて3℃まで冷却した。析出した結晶を濾別しn-ヘキサンで洗浄した。結晶をジエチルエーテルから再結晶、乾燥して24.5 gのエチルN-(2-アミノ-1, 2-ジシアノビニル)ホルムイミデートを得た。(収率81%)

融点: 134~135℃

【0015】

クロロホルム 300 ml に、エチルN-(2-アミノ-1, 2-ジシアノビニル)ホルムイミデート 13.0 g、アニリン塩酸塩 0.033 g を加え4℃まで冷却した。温度を4~5℃を維持しながら攪拌下に3時間でアンモニア 24.0 g を吹き込んだ。温度を室温まで上げ、66時間攪拌した。析出した結晶を濾別、クロロホルムで洗浄後、乾燥してAMDを9.1 g得た。(収率85%)

融点: 300℃以上

【0016】

## 【発明の効果】

以上、述べたように本発明の方法を用いれば、(1) DAMN (ジアミノマレオニトリル) から工業的に容易に合成可能なAMD (N-(2-アミノ-1, 2

ージシアノビニル)ホルムアミジン)を原料として使用することができ、(2)短工程でしかも簡便な後処理操作で収率よくAICA(1H-4(5)-アミノイミダゾール-5(4)-カルボキサミド)を十分な純度をもって合成することができる。従って、本発明の方法は、工業的な生産方法として好適である。

---

【書類名】要約書

【要約】

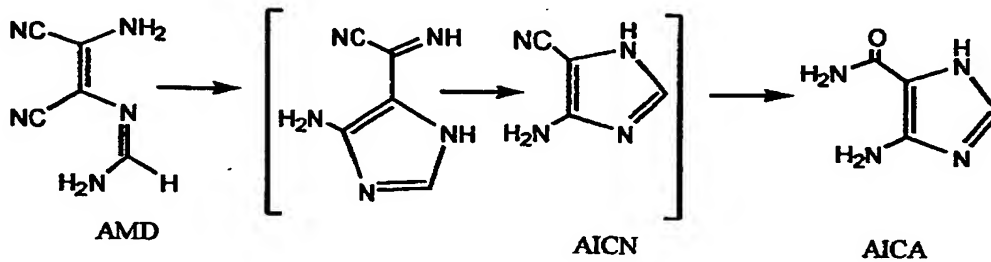
【課題】 1 H - 4 ( 5 ) - アミノイミダゾール - 5 ( 4 ) - カルボキサミド ( 略称 : A I C A ) を、効率よく製造する新規な工業的製造法を提供する。

【解決手段】

N - ( 2 - アミノ - 1 , 2 - ジシアノビニル ) ホルムアミジン ( 略称 : A M D )

を、塩基性水溶液中で環化、加水分解を行い 1 H - 4 ( 5 ) - アミノイミダゾール - 5 ( 4 ) - カルボキサミド ( A I C A ) を製造する。

【化 1】



認定・付加情報

特許出願の番号	平成11年 特許願 第330103号
受付番号	59901135212
書類名	特許願
担当官	仲村 百合子 1730
作成日	平成11年11月29日

<認定情報・付加情報>

【提出日】	平成11年11月19日
【特許出願人】	
【識別番号】	000004307
【住所又は居所】	東京都千代田区大手町2丁目2番1号
【氏名又は名称】	日本曹達株式会社
【特許出願人】	
【識別番号】	599163883
【住所又は居所】	茨城県北茨城市磯原町磯原1309-2
【氏名又は名称】	茨城化成株式会社
【代理人】	申請人
【識別番号】	100096482
【住所又は居所】	東京都千代田区大手町2-2-1 日本曹達株式 会社内
【氏名又は名称】	東海 裕作
【選任した代理人】	
【識別番号】	100113860
【住所又は居所】	東京都千代田区大手町2-2-1 日本曹達株式 会社知的財産部
【氏名又は名称】	松橋 泰典

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[000004307]

---

1. 変更年月日	1990年 8月22日
[変更理由]	新規登録
住 所	東京都千代田区大手町2丁目2番1号
氏 名	日本曹達株式会社

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[599163883]

---

1. 変更年月日	1999年11月19日
[変更理由]	新規登録
住 所	茨城県北茨城市磯原町磯原1309-2
氏 名	茨城化成株式会社

